

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N° 468

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean - Claude GILLET

Né le 3 Juin 1932, à DJERBA (Tunisie)

présentée et soutenue publiquement le

ÉTUDE CRITIQUE
DES RISQUES DE TOXICOMANIE
DANS L'EMPLOI D'UN NOUVEL ANTALGIQUE,
LE R 875

Président : Monsieur L. MICHAUX (Professeur)

D. P. TAIB

8, Rue Casimir Delavigne

PARIS - VI°

1959

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

-:-

Année 1959

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Claude GILLET

né le 3 juin 1932 à Djerba (Tunisie)

-:-

Présentée et soutenue publiquement
le

-:-

ETUDE CRITIQUE
DES RISQUES DE TOXICOMANIE
DANS L'EMPLOI D'UN NOUVEL ANTALGIQUE,
LE R 875.

-:-

Président : Monsieur L. MICHAUX (Professeur)

-:-

D.P. TAIB
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1959.





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548806_0118

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCCQ (P), BULLIARD (H),
CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHTER (C),
STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN Léon BINET
Membre de l'Institut
ASSESSEUR Jean VERNE

I.- PROFESSEURS.

MM.

Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DEIMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthésiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon)	SICARD (A)
(Cochin)	QUENU (J)
Cliniques chirur- gicales	(Hôtel-Dieu) MENEGAUX (G)
	(Saint-Antoine) GOSSET (J)
	(Salpêtrière) MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile - et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	GAUDART-d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)

Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DÉGOS (P)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)
Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
	(Broussais GENNES (L. de)
	(Cochin JUSTIN-BESANÇON (L)
Cliniques médicales	(Hôtel-Dieu BARIETY (M)
	(Lariboisière SOULIE (P)
	(Pitié DREYFUS (G)
	(St-antoine KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
Cliniques	(Baudelocque LACOMME (M)
obstétricales	(Port-Royal N...
	(Tarnier VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap. chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap. médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités ch. a t. pers.	DEPARIS

MM.

Hygiène et clinique de la première enfance	TURFIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap.générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (chaire à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C)
	(COUINAUD (C)
	(OLIVIER (G)
Anatomie pathologique	(GAUTHIER-VILLARS
	((Melle P) pr.s.ch.
	(BUSSER (F)
	(GOUYGOU (Ch)
	(ORCEL (L)
Anesthésiologie	(PAILLAS (J)
	VOURC'H (G)
	(NEVOT (A) pr.s.ch.
Bactériologie	(BARBIER (P)
	(CHRISTOL (D)
	(TOURNIER (P)
	(DESGREZ (F) pr.s.ch.
Biochimie médicale	(POLONOVSKI (J) m.conf.
	(SCHAPIRA (G) m.conf.
Biologie médicale	BOURLIERE (F) m.conf.
Carcinologie	(DENOIX (P)
	(MATHE (G)

MM.

Dermato-Symphiliographie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G)
	(DAUSSET (J)
	(COUJARD (R) pr.s.ch.
Histologie	(MAROIS (M)
	(RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
	(CORRE-HURST (Mme L)
Maladies infectieuses	(BASTIN (P)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERTE(L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGHEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L)
	(DUBOST (Ch)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.per.
	(LORTAT-JACOB(J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER

MM.

	(PERROTIN (J)
Pathologie chirurgicale	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
	(HARTMANN (L)
Pathologie expérimentale	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)
	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
Pathologie médicale	(CASTAIGNE (P)m.conf.
	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURV (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT(H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
	(PARROT (J)pr.s.ch.
Physiologie	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)

Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P)
	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III.- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent.

	MM.		MM.
	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
Clinique	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
chirurg.	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (R)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
	(pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
Clinique	(CONTE (M)	trique et pué-	
médic.	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV.- PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P)	Pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J)	Pr.à t.pers.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)	Pr.s.ch.

Secrétaire général de la Faculté..... M. LENA (J)

Secrétaires..... Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL(G)
Melle HURE (A)

Conservateur, chargé de la direction
de la Bibliothèque..... M. le Dr.HAHN (A)

Conservateurs..... Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A-M)

Bibliothécaires..... Mme CONTET (J),Melles LAURENT (H),
LE NOIR (G), QUIEVREUX (E).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole
a arrêté que les opinions émises dans les disserta-
tions qui lui seront présentées,doivent être considé-
rées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend
leur donner aucune approbation ni improbation.

A notre Président de Thèse,

Monsieur le Professeur Léon MICHAUX

Professeur de Psychiatrie infantile à la
Faculté de Médecine de Paris,
Chevalier de la Légion d'Honneur,

Qui nous a fait le grand
honneur d'accepter la
présidence de cette thèse.

En hommage de respectueuse
reconnaissance.

A mes Maîtres de la Faculté de Médecine
et des Hôpitaux de Paris

Monsieur le Professeur CADENAT (In Memoriam)
Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur Etienne BERNARD
Monsieur le Professeur CHABROL
Monsieur le Professeur DONZELOT
Monsieur le Professeur DEGOS
Monsieur le Professeur Robert DEBRE
Monsieur le Professeur FEVRE
Monsieur le Professeur LANTUEJOUL
Monsieur le Docteur Noël PERON

En témoignage de ma respec-
tueuse gratitude.

A Messieurs les Membres de mon Jury de Thèse.

ETUDE CRITIQUE
DES RISQUES DE TOXICOMANIE
DANS L'EMPLOI D'UN NOUVEL ANTALGIQUE, LE R 875

INTRODUCTION

-:-

En 1956, JANSSEN proposait un nouvel analgésique susceptible de rendre, en clinique neurologique, de très grands services : action antalgique remarquable, analogue à celle de la morphine, mais de bien moindre toxicité, sans retentissement notable sur la sphère psychique ; enfin, JANSSEN soulignait l'avantage essentiel sur la morphine de ce nouvel antalgique : l'absence d'accoutumance, de besoin, d'assuétude. Car on connaît le grand risque des traitements morphiniques au long cours, la toxicomanie.

Mais voici que ces derniers mois, plusieurs observations ont été publiées, qui montrent précisément que le R 875 n'est pas à l'abri de ce désavantage majeur des opiacés, la toxicomanie.

Par ailleurs, le produit possède des propriétés antalgiques vraiment remarquables, puisqu'il est capable d'agir sur des douleurs jusque là rebelles à toutes les interventions médicales, en particulier, algies thalamiques, névralgies faciales, algies zostériennes, et aussi algies cancéreuses. Il serait donc maladroît de se priver d'une substance vraiment efficace parce que, dans quelques cas, elle a donné lieu à des habitudes toxicomaniques. Mieux vaut, nous a-t-il semblé, étudier de près ces cas

de toxicomanie, qui, étant donné leur rareté, peuvent être considérés comme un accident, une complication non inévitables du traitement, et préciser dans quelles circonstances étiologiques ils se sont produits, afin de rechercher les moyens de les éviter.

Dans ces cas publiés, le tableau est superposable à celui du morphinisme. Mais il faut relever, dans la grande majorité des observations, des antécédents neuropsychiques, des conflits moraux avec retentissement psychosomatique grave, qui expliquent à eux seuls la mauvaise tolérance au traitement antalgique et les faits d'accoutumance qui en résultent. C'est donc sans doute par une meilleure sélection des indications du R 875 que l'on évitera l'apparition de toxicomanie, sans priver l'ensemble des algiques d'un produit qui paraît vraiment offrir à maints égards de grandes supériorités sur ceux dont nous disposions jusqu'ici.

Le R 875 n'est vraiment largement utilisé que depuis un an. Il n'est donc pas surprenant que pendant ces débuts des incidents aient marqué les essais thérapeutiques ; la toxicomanie est plus qu'un incident, et si elle devait être vérifiée comme fréquente, il faudrait évidemment abandonner le produit, ou ne le réserver qu'aux algies cancéreuses terminales dans lesquelles les risques de toxicomanie ne jouent plus. C'est donc un bilan que nous nous proposons de faire ici, en mettant d'un côté les propriétés analgésiques et antalgiques du nouveau corps, ses applications cliniques et ses résultats ; et, de l'autre, les cas dans lesquels on a observé ces accidents majeurs que représente l'apparition d'une toxicomanie.

Nous ferons donc débiter notre travail par une étude chimique, pharmacologique, expérimentale et clinique du R 875, dit Pyrrolamidol, commercialisé sous le nom de Palfium et qui répond à la formule :

base dextrogyre (2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine).

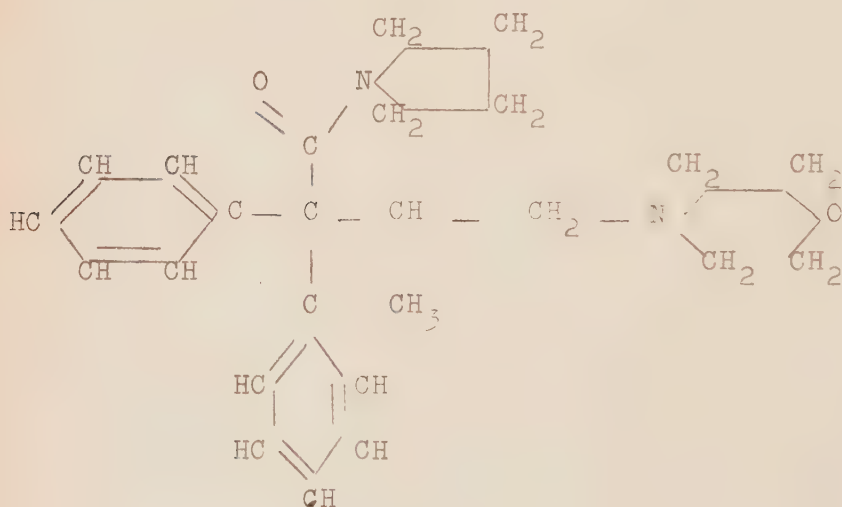
Nous résumerons ensuite les observations de toxicomanie apparue à la suite de l'emploi du produit à des fins antalgiques .

Nous discuterons alors du comportement du malade soumis au traitement par R. 875, appétence, accoutumance, assuétude, qui réalisent ce que l'on appelle la toxicomanie, ce besoin (Sucht des Allemands) de la drogue, faute de quoi apparaissent des troubles subjectifs qui traduisent la réalité du malaise psychique des malades privés.

ETUDE CHIMIQUE, EXPERIMENTALE
ET CLINIQUE

-:-

Le R 875 possède une structure chimique qui correspond à la formule du 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine base dextro-gyre :



Les recherches initiales de JANSSEN ont montré que le R 875 est de 8 à 36 fois plus actif que la morphine. La péthidine ou Dolosal, elle, se montre de 15 à 150 fois moins active que le R 875, la méthadone est 5 à 15 fois moins active que lui. Les diverses expériences

réalisées pour établir ces chiffres prouvent que le R 875 paraît posséder un pouvoir analgésique central analogue à celui de la morphine.

L'effet analgésique a été déterminé au moyen des tests classiques, du plateau chauffant, de la pression standardisée, de la chaleur rayonnante appliquée soit sur la queue du Rat , soit sur la peau du Cobaye, et comparé à l'effet analgésique d'autres produits tels que morphine, péthidine, héroïne, etc...

Il a été ainsi établi que le R 875 est l'analgésique le plus actif actuellement connu. En effet, une dose administrée par voie buccale au Chien et au Chat, de 1 mg/kg de poids du corps, suffit pour entraîner un état d'analgésie complète de plusieurs heures, obtenu par une dose de morphine au moins dix fois plus élevée.

Quant à l'index thérapeutique, il se révèle également le plus favorable parmi les analgésiques actuels, et en particulier il se montre supérieur à celui de la morphine, ce qui est remarquable puisque la toxicité de la morphine était déjà considérée comme faible par rapport aux autres corps d'effet analogue. L'index thérapeutique du R 875 est pour la formule

$$\frac{DL\ 50}{DA\ 50} \quad \text{de 15 à 220}$$

pour la morphine l'index thérapeutique est de 10 à 95,

pour la péthidine l'index thérapeutique est de 2 à 12.

pour la méthadone, l'index thérapeutique est de 4 à 10

Par conséquent, entre la dose toxique et la dose thérapeutique, la marge est particulièrement large pour le R 875.

Quant à la toxicité chronique du produit, elle est aussi faible, chez le Rat, la Souris, le Chien, que celle de la morphine.

Les recherches ont alors été transposées à l'homme, mais tout d'abord à l'homme normal chez qui l'on a étudié la diminution de la sensibilité aux stimulations douloureuses. La dose de 10 mg de R 875 suffit déjà à abaisser la perception douloureuse de diverses incitations expérimentales, percussion osseuse, pincement de la base de l'ongle, pincement testiculaire, qui arrivent même dans certains cas à ne plus déclencher de douleur. Pour mesurer de façon objective l'élévation du seuil de la douleur, on a utilisé chez l'homme normal le test de la sensation de brûlure et le temps d'apparition de la douleur au froid (test de l'onglée). La chaleur irradiée, la chaleur par contact, avec la thermode de J. BARBIZET, provoquent la perception de la sensation de brûlure à 50° pour une surface de contact de un cm². Lorsque le sujet a reçu au préalable le R 875, il tolère des températures de 60 et 65° sans percevoir de douleur. Mais il existe alors des risques de brûlure grave puisque le sujet tolère des températures supérieures à celles qui commencent à être nocives pour les téguments.

C'est pourquoi le test de l'onglée a souvent été préféré à celui de la chaleur, car il est sans inconvénient. On immerge la main du sujet à expérimenter dans de l'eau contenant de la glace ; la main remuée doucement ressent au niveau des ongles une douleur vive

qui apparaît dans un délai fixe pour un sujet donné, en moyenne 20-40 secondes. Ce temps d'apparition de l'onglée est doublé après administration de R 875 avec dans près de 50 % des cas, disparition de toute douleur malgré la conservation de la main dans l'eau glacée. Cet effet n'est pas obtenu avec la morphine, la phénylbutazone et l'aspirine. Les autres stimulations douloureuses périphériques faites en même temps que le test de l'onglée s'atténuent parallèlement à l'allongement du temps d'apparition de la douleur unguéale. Il a donc été établi que chez l'homme normal, le R 875 élevait le seuil de perception douloureuse et parfois même assure une analgésie complète transitoire.

°°°

En clinique neurologique, en neuro-chirurgie, le R 875 a connu depuis un an des indications larges et diverses que nous allons résumer.

L'effet analgésique orientait les indications du produit vers le traitement de toutes les algies neurologiques, céphalées, algies méningées, algies radiculaires, tronculaires, algies rebelles, alors que dans les psychalgies, le produit a été mal supporté et inefficace. Nous verrons qu'en neuro-chirurgie les résultats sont moins favorables encore sauf pour potentialiser l'action des barbituriques et assurer un effet sédatif.

Dans les céphalées et algies méningées, par hémorragies méningées ou cérébro-méningées, méningite tuberculeuse, syphilis du névraxe, céphalées secondaires à l'encéphalo-

graphie gazeuse, à l'hypertension intracranienne, migraines, enfin, des effets analgésiques remarquables ont été observés. Dans les affections radiculaires, sciatiques, névralgies cervico-brachiales, la douleur est très atténuée, autorisant la reprise du sommeil. Ce sont surtout les formes hyperalgiques des sciatiques et névralgies cervico-brachiales qui ont été des indications du R 875. L'association de traitements anti-inflammatoires est efficace,

Dans les polyradiculonévrites rebelles aux analgésiques courants, une dose quotidienne de 20 à 30 mg de R 875 a pu faire disparaître les fourmillements et brûlures des membres. Un cas particulièrement difficile de BOUDIN et BARBIZET nécessita la poursuite du traitement pendant plusieurs semaines, sans que le médicament perde de son efficacité, et sans que les doses aient besoin d'être augmentées : il ne semble donc pas y avoir accoutumance.

Les douleurs rachidiennes et musculaires qui marquent parfois le début de la poliomyélite ont pu également être atténuées.

Les radiculalgies d'origine cancéreuse constituent peut-être une indication majeure du R 875 ; on sait qu'ici la morphine reste le seul moyen de rendre ces phases ultimes tolérables. Mais la morphine connaît des limites à l'action analgésique, et c'est alors que l'on peut tenter le R 875.

BOUDIN et BARBIZET en ont cité des exemples :

cancer bronchique provoquant une algie radiculaire C4 et C5 intense, empêchant

le sommeil, exacerbée par le moindre mouvement du membre supérieur droit ; on donne le R 875 par voie buccale à raison de six ampoules par jour, ce qui fait disparaître totalement la douleur et est bien toléré. Un autre cas de syndrome de Pancoast-Tobias nécessitant 12-14 ampoules d'antalgiques par jour, dolosal, sédol, chlorhydrate de morphine, a pu être calmé de la même façon par quatre ampoules seulement de R 875 par 24 heures.

Les algies périphériques néoplasiques sont également influencées. BOUDIN encore cite un cancer oesophagien inopérable provoquant depuis quatre mois une dysphagie atroce nécessitant la pantocaïne avant toute déglutition. Une demi-ampoule de R 875 trente minutes avant le repas permet la déglutition sans douleur, avec un effet persistant 45 minutes ; on donne donc quatre fois par jour le médicament qui autorise une alimentation convenable sans entraîner d'effets secondaires.

La douleur d'un cancer anal avec ténésme douloureux et constant, insomnie, a également cédé à trois ampoules par jour de R 875.

BOUDIN a encore traité cinq malades atteints de syndrome thalamique d'origine vasculaire par des doses buccales ou sous-cutanées de 10 mg de R 875 : la douleur spontanée disparaît, l'hypéralgésie régresse : ce qui semble prouver que le produit agit au niveau du noyau postéro-inférieur du thalamus, point d'aboutissement des voies de la douleur.

Il était important de préciser si l'effet

analgésique se poursuivait, inchangé, au cours de traitements au long cours. Il semble que non seulement ce soit le cas, mais que l'action antalgique se prolonge encore après l'arrêt du traitement au moins en ce qui concerne l'hyperalgésie provoquée. Les douleurs spontanées peuvent persister, atténuées, ou au contraire réapparaître dans leur intensité initiale dès l'arrêt du traitement.

Dans certains cas enfin, les douleurs réapparaissent, aussi violentes qu'avant la cure, et malgré la poursuite de celle-ci.

Les névralgies faciales paraissent bénéficier de l'administration buccale et sous-cutanée de quatre ampoules de R 875 en moyenne. Des échecs ont marqué le traitement d'algies post-zonateuses, qui ont tout au plus légèrement régressé ; et cependant le test de l'onglée a montré chez ces malades une élévation du seuil douloureux. Les algies qui accompagnent l'éruption zonateuse semblent peu influencées. Mais ici encore les effets diffèrent sensiblement d'un malade à l'autre.

On a pu également améliorer des algies tabétiques, des moignons douloureux et membres fantômes, résultats heureux qui s'opposent aux constants échecs enregistrés dans les psychalgies, coenestopathie des déprimés, délire hypocondriaque : ici, aucune amélioration n'est obtenue, et qui plus est, le médicament est mal toléré, exagérant souvent les coenestopathies, alors même que le seuil de la douleur s'est nettement élevé.

Le R 875 paraît donc très efficace dans

des algies neurologiques telles qu'algies méningées, radiculaires, répondant à d'autres sédatifs, mais le nouveau produit agit plus vite et plus intensément. Mais l'intérêt du R. 875 est son efficacité dans les cas rebelles aux autres analgésiques, douleurs thalamiques, zostériennes, tabétiques, névralgies faciales. Il est enfin intéressant de pouvoir agir sur l'hyperalgie considérée jusqu'ici comme au-dessus des ressources thérapeutiques et sur les hyperesthésies gênantes, voire douloureuses, devant lesquelles on se trouvait assez désarmé. Il faut cependant retenir que l'effet est symptomatique, et que dans la très grande majorité des cas, la douleur réapparaît aussi intense dès que le produit a cessé d'agir. On cite cependant des exemples de disparition de la douleur après l'arrêt du traitement, que l'on a cherché à expliquer par l'interruption d'un cercle vicieux fonctionnel, ou par une action directe sur les neurones intéressés.

Alors même que le seuil douloureux est élevé par le médicament, les délires hypochondriaques, les algies coenestopathiques échappent à son effet.

La tolérance a toujours paru excellente, mais il faut proscrire la voie veineuse qui a entraîné des accidents respiratoires, oculaires ; tout au plus a-t-on noté, après prise buccale ou injection sous-cutanée, de la pâleur de la face, une sensation de malaise, des nausées, parfois des vomissements, des lipothymies. Sur le plan psychique, on ne note pas de réactions, tout au plus parfois un état de désintérêt. Le produit respecte les sensibilités superficielle et thermique .

L'effet analgésique apparaît rapidement et persiste quatre à six heures après une dose moyenne de 10 mg, la douleur pouvant par conséquent être totalement supprimée par quatre à six doses par 24 heures, parfois seulement une ou deux doses lorsque l'action médicamenteuse se prolonge davantage. Le maximum de l'analgésie est atteint en $\frac{1}{2}$ heure à deux heures.

BOUDIN et BARBIZET conseillent de donner d'abord une dose de 5 mg par voie buccale dont l'action et les effets secondaires seront notés avant de mettre en oeuvre un traitement avec prises toutes les 6-8 heures. Pour chaque sujet, il faut fixer et l'efficacité du traitement, et la tolérance au médicament ; pour un effet analgésiant permanent, certains malades doivent garder le lit, d'autres peuvent reprendre progressivement une certaine activité.

Il est bien évident que le R 875 est à réserver aux grandes algies intolérables et rebelles aux autres thérapeutiques analgésiques, surtout celles qui proviennent d'affections exigeant le lit :

- céphalées d'origine méningée, hémorragies,
- syndromes radiculaires, polyradiculonévrites, sciatiques, névralgies cervico-brachiales hyperalgiques, radiculalgies néoplasiques ;
- enfin céphalée de l'encéphalographie gazeuse,
- algies rebelles, thalamiques, zonateuses, algies des amputés, névralgies faciales.

Chez le malade alité ou à la chambre, on donnera des doses progressives susceptibles et

de rendre la douleur tolérable et de permettre la reprise d'une certaine activité.

Quant à expliquer le mécanisme d'action du R 875, on en est encore aux hypothèses, mais celles-ci sont très plausibles :

- effet sur le thalamus et le tronc cérébral, puisque les syndromes thalamiques, les algies d'origine protubérantielle sont bien influencés par le médicament, puisque l'injection intra-veineuse du R 875 provoque des clonies oculaires par effet sur le tronc cérébral ; puisqu'on note de la somnolence, diencéphalique, des nausées et vomissements, d'origine bulbaire de même que les manifestations respiratoires déclenchées par l'injection intra-veineuse du produit.

Mais l'action est élective, au niveau des neurones des voies de la douleur seulement, puisque la sensibilité superficielle est parfaitement conservée.

°°

DAVID et DELIGNE ont cherché à utiliser le R 875 en neuro-chirurgie, comme prémédication opératoire, comme adjuvant analgésique per et post-opératoire. A vrai dire, les résultats sont beaucoup moins brillants que dans le traitement de la douleur.

Le R 875 utilisé seul en prémédication neuro-chirurgicale n'a pas donné satisfaction, par voie sous-cutanée ou intra-musculaire, par voie buccale, il a provoqué du myosis, une bradypnée, sans agir sur les sécrétions salivaires et bronchiques, sans déterminer d'effet spasmodique ni para-

sympatholytique. L'action analgésique a été nette et il n'y a pas eu d'effet hypnotique secondaire. Le R 875 n'apparaît pas comme un agent idéal de la prémédication tout au plus épargne-t-il l'anesthésique ; il convient donc de l'associer à un barbiturique à effet rapide, pour calmer avant l'intervention un malade qui souffre ; mais, comme la morphine, il y a effet dépressueur sur le centre respiratoire.

Comme adjuvant analgésique per-opératoire, le produit potentialise les barbituriques intra-veineux et le protoxyde d'azote, fait cesser les efforts de toux. L'intérêt du R. 875 sera alors en cas de narcoses légères et prolongées conservant le réflexe cornéen, ou réalisation d'une anesthésie analgésie par exemple pour tolérer le tube endotrachéal, faire l'extubation sans provoquer de réflexe tussigène.

La Nalorphine, 5-10 mg intra-veineux, agit comme antagoniste des effets de dépression respiratoire du R 875.

Comme analgésique post-opératoire enfin, le R 875 ne doit être donné qu'après le réveil du malade, afin de ne pas potentialiser les effets anesthésiques.

Il ressort des essais cliniques effectués jusqu'ici que le R 875 ne connaît en neurochirurgie que des indications limitées, sans donner des résultats spectaculaires inconnus d'autres analgésiques, comme c'est le cas dans le traitement de la douleur.

Passons maintenant au sujet central de notre étude, les faits de toxicomanie.

- III -

LES CAS DE TOXICOMANIE

-:-

Dans les premiers essais cliniques, on avait bien pensé à un risque de toxicomanie, mais théoriquement celui-ci avait été écarté, puisque le malade recevant du R 875 conserve intacte son activité corticale. DAVID et DELIGNE ont enregistré des électro-encéphalogrammes avant et après l'administration du produit et ont constaté l'absence d'éléments qui habituellement apparaissent sous l'action de substances à propriétés narcotiques. De plus, la réactivité du tracé a été conservée, ce qui témoigne de l'intégrité de l'état de conscience du malade.

Pourtant, ces derniers mois des cas ont été publiés, vérifiant la réalité de ces toxicomanies au pyrrolamidol ou R 875. Nous en résumerons quelques-uns. BRISSET en a signalé trois cas, BOUDIN quatre, MENDES, huit.

A noter qu'il s'agit rarement de toxicomanie au R 875 primitive, mais bien plutôt de l'accoutumance à ce produit chez des malades déjà intoxiqués par la morphine, le colocal, etc...

I.- Une femme de 30 ans, célibataire, est depuis six mois en conflit avec son fiancé, présente des troubles gynécologiques avec douleur ovarienne, angoisse,

dépression. Le traitement analgésique a débuté par deux suppositoires de R 875 par jour mais au bout de quatre mois, la dose nécessaire s'était élevée à quatre injections de 10 mg par jour. Cependant, l'insomnie, la dépression s'aggravent, se compliquent d'amaigrissement. On entreprend alors un traitement par électrochoc sous narcose, médicaments calmants, surveillance permanente. On supprime rapidement le médicament, ce qui est bien toléré, et l'on obtient la guérison. Il y a donc eu toxicomanie mineure, appétence, facile à interrompre.

II.- Un homme de 72 ans, est atteint d'un syndrome douloureux dorso-lombaire par spondylose possible, de dépression et angoisse. On donne le R 875 sous la forme de deux suppositoires et six comprimés ; l'état douloureux persiste, mais le malade présente une évidente dépendance de la drogue. Une cure de sommeil fait disparaître les symptômes d'appétence. La toxicomanie est guérie en quelques semaines, les douleurs, supportables, sont traitées par l'aspirine.

III.- Un homme de 29 ans présente à la suite d'une intervention orthopédique des douleurs locales intenses nécessitant l'eucodal, remplacé par la suite par le R 875 : 27 ampoules de 10 mg plus des barbituriques, analgésiques et de la chlorpromazine sans arriver à calmer les douleurs de façon permanente ; au contraire, celles-ci se sont intensifiées, de même que l'anxiété, l'insomnie. Il a fallu l'hospitalisation pour vaincre cette toxicomanie, la suppression ayant eu lieu en cinq jours, mais entraînant de la pâleur, de la sudation avec refroidissement des extrémités, tachycardie à

100, insomnie, crises d'anxiété et d'agitation nécessitant des électrochocs. L'hospitalisation a été de 17 jours, la guérison complète a été atteinte en quatre semaines. Des douleurs locales, supportables, sont traitées par les analgésiques classiques.

IV.- Un homme de 45 ans, insomniaque, a fait des crises coronariennes, a été opéré, et actuellement ne dort qu'avec 3-4 ampoules de 10 mg et 2-3 ampoules par jour. Le malade vient consulter pour insomnie, et aussi pour son assuétude au médicament. Le médicament peut être réduit à 3 ampoules de 5 mg grâce à des traitements de narcose et de psychothérapie. On ne revoit le malade que quelques mois plus tard, pour douleurs intenses, anxiété ; mais à ce moment le malade prend une ampoule de 10 mg de R 875 toutes les deux heures ce qui n'assure qu'une courte accalmie des douleurs diffuses. Les crises de besoin se caractérisent par des baillements, un malaise, une inquiétude, de l'angoisse. Le médecin obtient une réduction de la dose à 3 ampoules de 5 mg ; mais la guérison n'est atteinte qu'après une hospitalisation qui permet la suppression en trois jours. Les symptômes de sevrage ont été des sueurs profuses, une sensation de froid et de chaud et des douleurs diffuses, de l'angoisse et de l'insomnie. La guérison se confirme trois semaines plus tard.

V.- Un homme de 60 ans se met à l'Eucodal à la suite d'une intervention abdominale et de difficultés professionnelles. Puis il passe au R 875 sur le conseil d'un médecin, afin d'éviter l'accoutumance. Les douleurs ne cèdent que très transitoirement, et les doses s'élèvent à 10 ampoules

de 10 mg par 24 heures. Et cependant on note une insomnie grave, des sueurs, du tremblement digital, de l'anorexie avec amaigrissement, de l'hypotension, une démarche difficile, des troubles de la parole. A la clinique, on fait une cure de sommeil, marquée d'anxiété, insomnie, troubles neuro-végétatifs, rythme cardiaque labile, sueurs, diarrhée. La guérison est complète en un mois.

VI.- Une femme de 60 ans opérée à plusieurs reprises pour sténose du rectum et anus iliaque, est devenue morphinomane : 10-12 ampoules à 3 %, que l'on décide de supprimer lentement, en trois mois, l'état général étant déplorable. La malade se plaint de douleurs intenses, que l'on traite au R 875 d'abord inopérant ; puis une fois expliqué l'effet sédatif du produit, la malade reconnaît qu'il s'agit plus de malaise que de douleur. Mais elle s'habitue au R 875 et le préfère à la morphine. La suppression est facile, sous le couvert de petites doses de morphine.

VII.- Une femme de 26 ans a été traitée il y a six ans pour une péritonite et a reçu des opiacés. A la suite de chagrins intimes, elle s'injecte de la codéine. Elle la supprime mais souffre, est insomniaque. Son médecin la met au R 875 qui, dit-il, n'entraîne pas d'accoutumance. Elle arrive à trois boîtes d'ampoules de 10 mg par 24 heures ! Hospitalisée d'urgence dans le précoma, on supprime brusquement la drogue, que la malade réclame contre son insomnie. Les signes de besoin disparaissent en quelques jours. La malade sort guérie un mois plus tard, elle n'a pas rechuté au bout de quelques mois.

VIII.- Une femme de 39 ans a reçu du R 875 à la suite d'une intervention abdominale entraînant des douleurs. La dose, d'abord de 2 à 4 ampoules, a passé à 20 ampoules de 10 mg et 3-5 comprimés de R 875. Quatre mois plus tard, à la suite de grands soucis, elle porte la dose à 40 ampoules de 10mg, injectées, ce qui supprime et les douleurs et la sensation de malheur. Mais en six mois elle perd 7 kg et ne dort plus que sous l'effet du médicament. La dose doit toujours être augmentée. La malade demande son hospitalisation. Au cours du sevrage, on note des malaises, algies, de l'angoisse, des nausées, des sueurs profuses, de la diarrhée, de la tachypnée, de la tachycardie, un pouls filiforme. On fait une cure de sommeil. Le sevrage a demandé trente jours, la guérison se poursuit.

A ces huit observations de MENDES, nous ajouterons les quatre cas de BOUDIN et BARBIZET :

IX.- Un homme polytoxicomane, ancien grand anxieux, lutte contre des algies tabétiques et une anxiété due à des conditions de vie très difficiles depuis vingt ans par 3 à 6 ampoules de R 875 par jour. Le sevrage entraîne le retour de grandes crises de douleur et d'agitation.

X.- Un amputé de la cuisse en 1917 est un toxicomane ancien. Il a subi une cure de désintoxication morphinique, prend du gynergène et actuellement de 3 à 6 ampoules de R 875, très bien toléré et qui calme les algies du moignon. Il mène une vie normale, bien supérieure à celle du temps du morphinisme. Il existe cependant une assuétude certaine, et la suppression du médicament

provoque le retour de la douleur, un malaise, une irritabilité qui le font réclamer le produit.

XI.- Un homme est atteint de névralgies faciales qui cèdent bien au R 875 ; ce malade, instable, en proie à de grosses difficultés, est un toxicomane mineur qui recherche dans la prise de R 875 une sensation de bien-être.

XII.- Une jeune femme de 22 ans prend 10 ampoules de R 875/j. pour soulager une poly-névrite éthylique. Trois heures après la prise d'une ampoule, elle éprouve une impression angoissante d'étouffer, avec constriction et crispation musculaire généralisée. Cette crise, atroce, dit la malade, cède en 5 minutes lors de la prise d'une nouvelle ampoule dont la malade supportait sans malaise huit ampoules par jour. On n'a constaté chez elle aucune élévation du seuil douloureux. Une cure de désintoxication met facilement fin à cette assuétude au R 875, mais la malade retourne à sa toxicomanie éthylique antérieure.

Sur 150 malades traités par le R. 875, BOUDIN et BARBIZET n'en relèvent que onze qui ont continué à prendre ce médicament depuis un ou plusieurs mois. Certains malades ont été perdus de vue, et il est possible que la proportion des sujets qui ont poursuivi sans raison la cure soit plus élevée. Mais le fait est peu probable, car devenus toxicomanes les malades seraient revenus (le produit est inscrit au tableau B). Sur ces onze malades, trois sont des toxicomanes vrais, algiques chroniques, personnalité psychopathique entraînant à l'abus du médicament et à l'état d'assuétude (cas IX, X, XI). Dans les huit autres cas, il existe des

algies rebelles soumises au traitement continu par le R 875, sans qu'on puisse parler de toxicomanie. Les algies sont dues à une névralgie faciale, à un syndrome thalamique, à un moignon douloureux, à une causalgie brachiale, un chondrome articulaire, trois myélites. Les autres traitements étant inopérants, on comprend que ces malades s'adressent au R 875. La dose maxima est de trois ampoules, ou quatre comprimés par 24 heures, ce qui donne un répit de quelques heures. Parfois les malades peuvent se passer du médicament pendant quelques jours, et n'y reviennent que lors de paroxysmes douloureux. La dose maxima prescrite n'est jamais dépassée. Il n'y a pas d'accoutumance, les mêmes doses produisent les mêmes effets, il n'y a ni assuétude, ni appétence, ni phénomènes de sevrage.

Bien des malades arrêtent spontanément le traitement dès que la douleur a suffisamment cédé.

- II -

APPETENCE, ACCOUTUMANCE ET ASSUETUDE

-:-

Depuis un an, un grand nombre de traitements ont été entrepris avec le R 875 : et les cas de toxicomanie restent rares.

D'une part, il s'agit souvent de toxicomanes pour d'autres substances médicamenteuses.

D'autre part, il s'agit pratiquement toujours de sujets déprimés, anxieux, donc de psychisme anormal.

Dans la règle, on ne note pas d'accoutumance : à savoir que la même dose produit toujours le même effet, quelle que soit la durée de la cure. On n'est donc pas obligé d'élèver les doses pour obtenir un effet constant. Lorsque les malades livrés à eux-mêmes deviennent toxicomanes, c'est davantage pour obtenir ou plutôt pour rechercher un état subjectif agréable, ou au moins interrompre l'état désagréable de besoin, que pour lutter contre une douleur précise. Par conséquent, l'accoutumance peut être écartée. Cependant, exceptionnellement, les doses ont été augmentées par le médecin sans que leur effet analgésique initial se retrouve. Ce fut le cas d'un malade de BOUDIN et BARBIZET, une douleur thalamique. Quant à l'assuétude, cette servitude qui fait récla-

ner le médicament par le malade, elle aussi n'apparaît que très rarement avec le R 875.

Dans la grande majorité des cas, les malades demandent un soulagement à leur douleur, ce qui est obtenu avec une dose du produit. On ne cite que de rares cas dans lesquels une impression subjective pénible apparaît loin de la prise du produit, et s'efface à la dose suivante (cas XII BOUDIN). La toxicomanie observée avec le R 875 peut connaître des degrés de gravité divers :

- formes mineures, ne se manifestant que par une appétence particulière au médicament qui assure au malade une euphorie agréable même lorsqu'il ne s'agit pas de combattre une douleur. Mais ici le malade garde sa conscience et son libre arbitre, et arrête spontanément la prise du médicament sur l'avis de son médecin ;

- forme avérées, se manifestant par le besoin et quelques heures après la dernière prise, par des phénomènes objectifs et subjectifs indéniables, anxiété, agitation, douleurs et crispations musculaires, rarement nausées, vomissements, diarrhée ; la prise du médicament fait disparaître ces symptômes de besoin. Si la dose n'est pas augmentée - par le médecin, par le malade - la toxicomanie ne va pas plus loin, et sera encore facile à interrompre.

- formes graves : le malade augmente sans cesse les doses qui deviennent massives. Un malade de BRISSOT prenait 27 ampoules, une de MENDES 30, une autre 20 plus 5 comprimés. Cette fois il y a besoin, et signes d'abstinence si ce besoin n'est pas satisfait : c'est la grande, la vraie toxicomanie dans le sens physiopathologique du terme.

Le pronostic de la toxicomanie au Pyrrolamidol varie évidemment selon que l'une des trois formes est présente. Très souvent, la toxicomanie reste mineure, et la suppression sous traitement psychothérapique et tranquilisant n'entraîne pas de troubles nets.

S'il s'agit par contre de toxicomanie grave, ou rebelle, il faut l'hospitalisation en milieu spécialisé, car le syndrome du sevrage est non seulement subjectivement pénible pour le malade, mais parfois aussi dangereux. BRISSET et DEREUX ont vu un de leurs cas évoluer mortellement. Le collapsus cardiovasculaire se traduit par la pâleur, les sueurs profuses, le refroidissement des extrémités, l'hypotension, la bradycardie ou au contraire la tachycardie. L'insomnie est plus ou moins totale, on voit survenir des crises d'anxiété, d'agitation, de l'amaigrissement et le traitement d'urgence s'impose. Le cas mortel de BRISSET et DEREUX ne serait d'ailleurs pas dû directement au pyrrolamidol, mais à une sommation de facteurs déterminant une atteinte grave du tronc cérébral.

BOUDIN et BARBIZET constatent que dans l'ensemble la désintoxication est obtenue en une ou deux semaines, l'hospitalisation en service spécialisé devant cependant être prolongée un mois, les malades étant ensuite surveillés afin que ne se produise pas la rechute, soit à nouveau avec le R 875, soit avec un opiacé, avec l'alcool.

Car pour BOUDIN et BARBIZET, la toxicomanie au R 875 se produit surtout chez des toxicomanes avérés pour d'autres substances, opiacés, alcool. Et ils citent un cas dans lequel se sont succédées des toxicomanies :

- au dolosal,
- à l'alcool,
- à la morphine,
- au kif.

Chaque fois, une cure de désintoxication avait eu lieu.

Un cas de BOULIN concerne une toxicomanie tabagique, puis alcoolique, ensuite morphinique, et finalement au R 875. Dans un autre cas, "la toxicomanie au pyrrolamidol a pris le relais d'une toxicomanie éthylique".

Les toxicomanies primitives au R 875 sont beaucoup plus rares ; existent-elles, c'est sur un terrain névropathique particulier qu'elles se développent le plus souvent : névroses, dépressions, instabilité, impuissance sexuelle, conflits avec réactions pathologiques, favorisent la toxicomanie qui, pour qu'elle se produise, nécessite :

- un médicament à effet euphorique,
- un terrain de déséquilibre psychique.

Actuellement, les cas de toxicomanie au R 875 restent peu nombreux, et la plupart des malades subissent sans dommage l'interruption brusque du traitement, ou restent maîtres des prises de médicament.

Entre le risque de toxicomanie, et l'efficacité du produit dans des syndromes douloureux intolérables et rebelles aux autres thérapeutiques analgésiques, que faut-il choisir ?

Une première protection légale est déjà assurée par l'inscription du médicament au tableau B. On ne peut se procurer le R 875

que sur ordonnance ; le médecin reste donc le maître des cures de pyrrolanidol . Le produit est en vente libre au Portugal, où précisément ILENDES a observé huit exemples de toxicomanie en quelques mois.

Une fois délivrée l'ordonnance, le malade n'en doit pas moins être suivi de près par le médecin qui aura précisément fixé les indications du traitement en tenant compte du fond mental de son malade, des conditions de sa vie. Les doses de R 875 seront diminuées par une association d'analgésiques. Pour BOUDIN et BARBIZET, les indications se poseront comme suit :

- dans les algies cancéreuses, le R 875 agit mieux que la morphine, et aucune hésitation n'est possible ; mais le malade parfois réclame et préfère la morphine, plus euphorisante ; chez les psychopathes, les toxicomanes avérés, la prescription du R 875 est inutile et dangereuse, et le sevrage au toxique en cause s'impose. Les douleurs seront traitées par un traitement analgésique ne comportant pas de risques d'accoutumance.

Compte tenu de ces indications, le R 875 est une arme précieuse pour lutter contre les syndromes douloureux intolérables qui ne répondent pas aux autres analgésiques, ceux-ci devant être toujours tentés en premier.

-- V --

CONCLUSIONS

--

I.- Un nouvel analgésique de synthèse, le pyrrolamidol ou R 875 se révèle très actif, à des doses bien moindres que celles des autres antialgiques pour un effet supérieur. Les effets secondaires sont minimes par voie buccale ou sous-cutanée, pâleur, malaise, nausées, voire vomissements et lipothymies.

II.- Lors des premiers essais expérimentaux et cliniques, le R 875, qui semble respecter la corticalité et le psychisme, n'avait pas paru devoir engendrer la toxicomanie. Cependant en élargissant le champ des applications cliniques, algies neurologiques, méningées, radiculaires, tronculaires, syndromes douloureux rebelles, on a pu voir apparaître des cas de toxicomanie, avec accoutumance, élévation des doses, apparition du besoin et de symptômes de sevrage.

III.- Il faut cependant noter que les cas de toxicomanie au R 875 concernent dans la grande majorité soit des toxicomanes avérés pour d'autres drogues, soit des sujets à terrain mental particulier, déprimés, anxieux, qui ne supportent pas les traumatismes psychiques de la vie.

IV.- Malgré la rareté des toxicomanies au R 875, il faut tenir compte de cette

complication en précisant les indications du produit, à réserver aux grands syndromes douloureux rebelles aux autres méthodes, et en premier lieu aux hyperalgies cancéreuses, et à refuser aux psychopathes et aux toxicomanes avérés.

-:-

Vu :
Le Président :
signé : L. MICHAUX

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH

- VI -

BIBLIOGRAPHIE

-:-

M. ATISSO, L. SERRE, J.P. TEMPLE

Comportement des toxicomanes vis-à-vis
du R 875

Soc.Fr.Thérap.Pharm. 27 avril 1958

G. BOUDIN, J. BARBIZET

Un analgésique central puissant : le
R 875. Le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-
morpholino-butyryl-pyrrolidine base
dextrogyre. Son application en neuro-
logie

Presse Méd. LXVI pages 131-134 25 janv.
1958

G. BOUDIN, J. BARBIZET

La toxicomanie au pyrrolamidol

Presse Méd. LXVII pages 91-93 17 janv.
1959

Ch. BRISSET, J.F. DERNUX

Trois cas de toxicomanie au pyrrolami-
dol

Soc.Franç.Neurol. 3 juill. 1958

M. DAVID, P. DELIGNE

Un nouvel analgésique de synthèse : le
R 875 ou 2:2 diphényl-3-méthyl-4-morpho-
lino-butyryl-pyrrolidine. Quelques as-
pects pharmacologiques à propos de son
utilisation en neurochirurgie

Presse Méd. LXV pages 731-733 20 avril
1957

P. DELIGNE, M.R. GILLES

Le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-
butyryl-pyrrolidine (R 875). Essais
préliminaires en clinique chirurgicale
Anesthésie Analgésie XIV n° 1 1957

E. HUANT

Effets du composé R 875 dans les réac-
tions algiques focales hyperintenses
des traitements caryoclasiques à la
thiocolchicine. Un cas d'intolérance
avec phénomènes hallucinatoires
Soc.Fr.Thérap.Pharm. 19 fév. 1958

J. LA BARRE, J.J. DESMAREZ, J. DUMONT

Etude sur les propriétés pharmacodyna-
miques et toxiques du 2:2- diphényl-3-
méthyl-4-morpholino-butyryl-pyrrolidine
(R 875). Démonstration de ses effets
toxicomanogènes
Bull.Acad.Roy.Méd.Belge n° 3-4 page 313
1958

L. LANGERON, M. PAGET, G. VINCENT

Etude préliminaire sur les effets cli-
niques et biologiques du palfium (R 875)
Journ.Sc.Méd. Lille LXXVI pages 3-12
janv. 1958

F. MENDES, J. DOS SANTOS, N. SOEIRO

Premiers cas de toxicomanie par le
R 875
Presse Méd. LXVI page 1356. 30 août 1958

P. NAYRAC, H.J. MARTIN

Les douleurs fonctionnelles devant un
nouvel analgésique de synthèse (R 875)
Etude préliminaire
Sud Médical 1959

Cl. ROMIEU, L. SERRE, H. POURQUIER, H. POUJOL
Essai du R 875 comme antalgique en can-
cérologie
Soc.Sc.Méd.Montpellier 7 fév. 1958

R. SOUPAULT, J. CAROLI, M. RENON, Th. SCHOPS,
A. CHARBONNIER

Premiers essais en clinique humaine
d'un nouvel analgésique de synthèse :
le 2:2-diphényl-3-méthyl-4-morpholino-
butyryl-pyrrolidine base dextrogyre
(R 875)
Thérapie XII pages 898-910 1957

TABIE DES MATIERES

-:-

Pages

I.- Introduction	17
II.- Etude chimique, expérimentale et clinique	18
III.- Les cas de toxicomanie	26
IV.- Appétence, accoutumance et assuétude	34
V.- Conclusions	39
VI.- Bibliographie	41

-:-

SERMENT

-:-

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers Condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'Exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses !

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque !

-:-

